FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

N° 946

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

MARCAUD Claude

Né le 5 Mai 1932, à Paris (19e)

Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

LA CYTOLOGIE VAGINALE DANS LES ACCOUCHEMENTS PREMATURES.

Président : Mr. LACOMME, Professeur.

Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VIe
1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

MARCAUD Claude

Né le 5 Mai 1932, à Paris (19e)

Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

LA CYTOLOGIE VAGINALE DANS LES ACCOUCHEMENTS PREMATURES.

Président : Mr. LACOMME, Professeur.

Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VIe
1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN : ..... Léon BINET,
Membre de l'Institut.

Ier ASSESSEUR : ..... Jean VERNE
2me ASSESSEUR : ..... Gaston CORDIER

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.-F.) (SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la	

MM.

chirurgie (Lariboisière) ..... N...
Histologie ..... VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive ..... JOANNON (P.)
Médecine du Travail ..... DESOILLE (H.)
Médecine légale ..... PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et
Virologie) ..... FASQUELLE (R.)
Parasitologie ..... GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale ..... HUGUIER (J.)
Pathologie exotique ..... LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée ..... MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale ..... MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire ..... TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales ..... BOUDIN (G.)
Pharmacologie ..... CHEYMOL (J.)
Physiologie ..... (BINET (L.)
(BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale ..... LEPAGE (F.)
Physique médicale ..... (DOGNON (A.)
(DJOURNO (A.)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie
expérimentale ..... N...
Thérapeutique ..... CONTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale ..... (DESGREZ (P.)
(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F.)
Embryologie ..... TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive ..... DEPARIS (M.)
Parasitologie ..... BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G.)
Pharmacologie ..... LEVY (Mlle J.)
Physiologie ..... PARROT (J.)
Physique médicale ..... KELLERSHOHN (L.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	(Cochin	LEGER (L.)
	(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	(Pitié	CORDIER (G.)
	(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	(Salpêtrière	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	(Boucicaut	LENEGRE (J.)
	(Broussais	SOULIE (P.)
	(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)

MM.

Cliniques médicales	(Cochin	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Lariboisière	SEZE (S. de)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M.)
	(Foch(Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b)- Professeurs à titre personnel :

MM.

Médecine ..... (BOUR (H.)
(LHERMITTE (F.)
(PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie ..... (CABROL (C.)
(COUINAUD (C.)
(GILLOT (C.)
(OLIVIER (G.)

Anatomie pathologique ..... (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
(Pr. s. ch.
(ABELANET (R.)
(BUSSER (F.)
(CHOMETTE (G.)
(GOUYGOU (Ch.), M. conf.
(NEZELOFF (Ch.)
(ORCEL (L.)
(PAILLAS (J.)

Anesthésiologie ..... (KERN (E.)
(VOURC'H (G.)

Bactériologie ..... (BARBIER (P.)
(CHRISTOL (D.)
(LE MINOR (L.)
(TOURNIER (P.)

Biochimie médicale ..... (BAULIEU (Et.)
(M. conf.
(BOURILLON (R.)
(CARTIER (P.)
(DREYFUS (J.-Cl.)
(GONNARD (P.)
(KRUH (J.)
(JEROME (H.)

Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports ..... PLAS (F.)

Carcinologie ..... (BOIRON (M.)
(DENOIX (P.)
(MATHE (G.)
(SELIGMANN (M.)

MM.

Dermato-syphiligraphie	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	(BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.)
Histologie	(COUJARD (R.), Pr. s. ch. (MAROIS (M.) (RACADOT (J.)
Hydrologie	(BESANÇON (F.) (CORNET (A.)
Hygiène	(BOYER (J.), Pr. s. ch. (BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.)
Médecine légale	(DEROBERT (L.), Pr.s.ch. (FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du Travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	(GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.) (MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P.) (DUBOIS (A.) (SARAUX (H.)
Orthopédie	(JUDET (R.) (MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)

MM.

Parasitologie ..... (GOLVAN (Y.)
(LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale (BARCAT (J.)
(BINET (J.-P.)
(CAUCHOIX (J.)
(CERBONNET (G.)
(CHATELIN (C.-L.)
(DUBOST (Ch.)
(DUBOST (Cl.)
(FAUREL (J.)
(FLABEAU (F.)
(GARBAY (M.)
(GARNIER (H.)
(GAUDART d'ALLAINES (Cl. de)
(GERMAIN (A.)
(LATASTE (J.)
(LEVEQUE (B.)
(LOYGUE (J.)
(MERCADIER (M.)
(NATALI (J.)
(PELLERIN (D.)
(PERROTIN (J.)
(ROBERT (H.)
(THOMERET (G.)

Pathologie exotique ..... SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale ..... (BENHAMOU (J.-P.)
(BERTHAUX (P.)
(BOIVIN (P.)
(CROSNIER (J.)
(HARTMANN (L.)
(LOEPER (J.)
(MAURICE (J.)
(MIKOL (Cl.)
(RICHET (G.)

Pathologie médicale ..... (AUSSANNAIRE (M.)
(BOUVIER (J.)
(BOUVRAIN (Y.)
(BRICAIRE (H.)
(BRISSAUD (H.)
(BROCARD (H.)
(BUGE (A.)
(CATINAT (J.)
(CHRETIEN (J.)

MM.

Pathologie médicale (COBLENTZ (B.)
(CONTAMIN (F.)
(COURY (C.)
(ETIENNE (J.-P.)
(FREZAL (J.)
(FRITEL (D.)
(HENNEQUET (A.)
(HIMBERT (J.)
(HOUSSET (E.)
(LAROCHE (Cl.)
(LESOBRE (R.)
(MACREZ (C.)
(MOREAU (L.)
(NICK (J.)
(ROYER (P.)
(TOURNEUR (R.)
(WOLFROMM (R.)

Pédiatrie-Puériculture (JOSEPH (R.)
(LAFOURCADE (J.)
(LEPERCQ (G.)
(MANDE (R.)
(MOZZICONACCI (P.)
(POLONOVSKI (C.)
(ROSSIER (A.)
(VIALATTE (J.)

Pharmacologie (BOISSIER (J.)
(LECHAT (P.)

Physiologie (BARRES (G.)
(DEJOURS (P.)
(DURAND (J.)
(GIRARD, M. conf.
(HUGELIN (A.)
(SCHERRER (J.)

Physique médicale (CHANTEUR (J.)
(GOUGEROT (L.), M. conf., Pr. s. ch.
(GREMY (F.), M. conf.
(MILHAUD (G.)
(PELLERIN (P.)
(ROUCAYROL (J.-Cl.)
(TUBIANA (M.), M. conf.

Pneumo-phtisiologie (KREIS (B.)
(MEYER (A.)
(RENAULT (P.)

MM.

Psychiatrie ..... PICHOT (P.)

Psychiatrie infantile ..... (DENIKER (P.)
(DUCHE (D.)
(FLAVIGNY (H.)
(LAPRESLE (J.)

Rhumatologie ..... DELBARRE (F.)

Stomatologie ..... (CERNEA (P.)
(CHAPUT (Mme A.),
(M. conf. agr.
(GRELLET (M.)

Thérapeutique ..... (CHASSAGNE (P.)
(LAMOTTE (M.)
(MARCHE (J.)

Urologie ..... (AUVERT (J.)
(MOULONGUET (A.)
(QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Anatomie ..... DEBEYRE (J.)

Clinique chirurgicale ..... (ABOULKER (P.)
(AMELINE (A.), Pr.s.ch.
(VERNE (J.-M.)

Clinique médicale ..... (PERRAULT (M.)
(RAMBERT (P.)
(THIEFFRY (S.)

Clinique obstétricale ..... (GRASSET (J.)
(MAYER (M.)

Clinique ophtalmologique ..... (DESVIGNES (P.)
(OFFRET (G.)

Clinique oto-rhino-laryngologique ..... MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture ..... LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique ..... BARUK (H.)
Clinique urologique ..... KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

MM. BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Secrétaire principal ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur ..... Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires ..... (Mmes CONTET (J.),
(FORGET (F.),
(Mlles LAURENT (H.),
(LE NOIR (G.),
(QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, L'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LACOMME

Professeur de Clinique obstétricale

Membre de l'Académie de Médecine

Qui m'a fait le très grand
honneur d'accepter la pré-
sidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. ROBEY

Professeur agrégé à la Faculté,

Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux,

Chef de service à la Maternité de l'Hôpital Bichat,

En témoignage de mon respectueux attachement et de ma vive reconnaissance pour l'enseignement qu'il m'a prodigué pendant quatre années.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. THOYER-ROZAT

Professeur Agrégé à la Faculté,

Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux,

Chef de service à la Maternité de l'Hôpital Beaujon,

En respectueux remerciement pour l'enseignement dont il a bien voulu me faire bénéficier.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. GIRAUD

Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux,

En témoignage de remerciement pour l'enseignement bienveillant que j'ai toujours trouvé auprès de lui.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. PIAUX

Chef de Laboratoire
à la Maternité de l'Hôpital Bichat,

En témoignage de mon profond attachement pour la précieuse bienveillance qu'il m'a toujours manifestée.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

LA CYTOLOGIE VAGINALE

DANS LES ACCOUCHEMENTS PRÉMATURÉS

INTRODUCTION

Il a été établi, récemment, qu'on constatait une insuffisance oestrogénique dans un nombre relativement important d'accouchements prématurés (ROBEY, CHOME et PIAUX (56)). Le dosage des oestrogènes urinaires permet, dans ces cas, de détecter l'insuffisance, de choisir le traitement opportun et d'établir un pronostic évolutif assez conforme aux faits. Mais il est nécessaire de répéter les dosages pour en tirer des renseignements valables dans chaque cas particulier.

Cette pratique nécessite des manipulations délicates qui la rendent relativement onéreuse. Aussi nous a-t-il paru intéressant de voir si l'on pouvait obtenir des résultats sensiblement comparables par l'étude de la cytologie vaginale, d'une réalisation infiniment plus simple. Nous avons donc sélectionné un groupe de 21 femmes, suivies à la Maternité de l'Hôpital Bichat à l'occasion de menace d'accouchement prématuré sans cause apparente, et nous les avons étudiées très régulièrement au point de vue hormonal, en pratiquant des frottis vaginaux en série et en dosant à titre comparatif les éliminations des stéroïdes sexuels dans les urines.

Chapitre I

RAPPEL HISTORIQUE

La première description cytologique du frottis vaginal chez la femme se trouve dans un livre de POUCHET (47), élève de FLOURENS, publié en 1847. Mais ces premières observations n'eurent aucune répercussion et ce ne fut que cinquante ans plus tard que HEAPE (19) en 1894, puis VAN HERWERDEN (66) en 1906 utilisèrent à nouveau les frottis vaginaux, mais chez le singe.

La première étude systématique des frottis vaginaux en tant que moyen d'exploration biologique est celle, devenue classique, de STOCKARD et PAPANICOLAOU (64) en 1917 : ces auteurs, étudiant les frottis du cobaye pendant le cycle ovarien, décrivent quatre types différents de frottis formés de cellules spéciales, les unes kératinisées, les autres non kératinisées, et ils peuvent mettre ces variations cytologiques en rapport avec l'oestrus et l'ovulation.

En 1921, paraissent les premiers travaux sur la cytologie vaginale de la femme : LEHMANN (21) distingue quatre types de frottis selon les proportions de cellules épithéliales et de leucocytes, et tente de les rapporter aux diverses phases du cycle.

En 1923, CORNER (8), puis, en 1927, ALLEN (2) et, en 1928, HARTMANN (18) posent les bases de la cytologie vaginale chez les primates ; leurs travaux

sont complétés, en 1931, par ceux de TINKLEPAUGH et VAN CAMPENHOUT (65) sur le chimpanzé : les premiers, ils tentent d'étudier les variations de fréquence des différents types cellulaires pendant le cycle.

En 1925, PAPANICOLAOU présente ses premiers travaux sur la cytologie vaginale de la femme enceinte (40) : c'est là qu'on trouve, pour la première fois, la description des cellules "naviculaires" dont la présence, pour lui, pourrait servir au diagnostic précoce de la grossesse.

En 1928, RAMIREZ (55) confirme ces travaux, affirme qu'il est possible de faire un diagnostic de grossesse par l'étude du frottis vaginal, et surtout fait, après un rapport préliminaire (54) en 1922, le premier exposé exact et détaillé de la cytologie vaginale de la femme en rapport avec le cycle.

En 1933, PAPANICOLAOU (41) publie sa monographie sur la cytologie vaginale de la femme, où il complète ses premières descriptions de la cytologie gravidique et où il confirme les travaux de RAMIREZ; mais ses observations sont tellement fines et détaillées que son ouvrage devient la base de la cytologie vaginale féminine. En 1933, il étend ses recherches aux modifications du frottis chez la femme ménopausée (42).

Dès 1931, ZAHARESCU-KARAMAN et NASTASE (68) utilisent les frottis pour étudier les réactions vaginales de la fillette nouveau-née à l'injection de folliculine ; ils constatent alors une augmentation du nombre des cellules vaginales sous l'action de la folliculine.

Mais ce n'est véritablement qu'en 1935-1936 que se réalisent les premières tentatives d'interprétation hormonale des frottis vaginaux chez la femme, en reproduisant les phénomènes cycliques du vagin par l'administration d'hormones sexuelles chez la femme castrée ou ménopausée : PAPANICOLAOU et SHORR décrivent alors (43-44), chez des femmes en

carence oestrogénique, la transformation progressive, sous l'action de la folliculine, des frottis "atrophiques" en frottis de stimulation oestrogénique, caractérisés par la disparition des cellules "atrophiques" et leur remplacement par des cellules superficielles en nombre élevé.

En 1936, SALMON et FRANCK (58) étudient l'influence des hormones ovariennes sur les frottis de femmes castrées ou ménopausées : ils font la première classification des frottis selon le degré de l'activité oestrogénique, dont ils distinguent quatre types :

- Type I : déficience oestrogénique profonde : absence complète de cellules superficielles, présence de cellules basales dites atrophiques, de leucocytes et de globules rouges en nombre variable.

- Type II : déficience oestrogénique modérée : cellules épithéliales "atrophiques" et cellules plus larges, leucocytes.

- Type III : déficience oestrogénique légère : prédominance de cellules larges, irrégulières, quelques rares cellules atrophiques.

- Type IV : stimulation oestrogénique normale : présence exclusive de cellules superficielles dont la plupart ont un noyau pycnotique.

En 1938-1939, d'autres travaux sont effectués par GEIST et SALMON (15) sur l'action des oestrogènes, par SALMON, GEIST et WALTER (59) sur celle des androgènes.

En Europe, MURRAY (37-38), en 1938, confirme les observations de PAPANICOLAOU sur la cytologie du cycle menstruel et de la grossesse. Il constate que 1 mg. de benzoate d'oestradiol produit des changements visibles dans les frottis "atrophiés" de femmes aménorrhéiques ou ménopausées, que 3 mg. déterminent la prédominance de cellules superficielles, et

qu'avec 11 mg. ces cellules présentent une pycnose presque complète. Par ailleurs, il propose, comme RAMIREZ l'avait déjà fait, une évaluation non plus qualitative, comme celle de PAPANICOLAOU, mais quelque peu quantitative par numération des différents types cellulaires.

En 1940, SHORR (60) réussit à reproduire, chez des femmes ménopausées ou castrées, des modifications de la cytologie vaginale superposables à celles du cycle normal, en leur administrant d'abord de la folliculine, puis simultanément de la folliculine et de la progestérone ; en poursuivant ou en accentuant l'administration simultanée de ces deux hormones, il obtient, en partant du frottis prémenstruel, les images typiques du frottis gravidique ; il résume ainsi les modifications cytologiques spécifiques après l'administration combinée de ces deux hormones :

a)- apparition de leucocytes,
b)- diminution de la pycnose nucléaire et des cellules éosinophiles,
c)- desquamation en placards,
d)- apparition de cellules naviculaires.

De 1940 à 1943, paraissent, en Amérique, de nombreux travaux qui complètent nos connaissances sur la cytologie gravidique et puerpérale : BENNET, RUSSEL et RAMSEY (4), COHEN et RUBENSTEIN (7), RODRIGUEZ-VELASCO (57).

En 1947, FERIN (10) attire l'attention sur la valeur de l'indice pycnotique ; puis, LICHTWITZ et FITOUSSI (29-30-31), DE ALLENDE et ORIAS, PUNDEL (48-49), GAUDEFROY (11), en 1950, proposent l'utilisation associée de l'indice éosinophilique, permettant ainsi une appréciation quantitative des frottis.

Ces deux indices sont, dès lors, utilisés dans les recherches effectuées dans les menaces d'avortement et d'accouchement prématuré.

Chapitre II

RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR LES FROTTIS VAGINAUX DANS LES MENACES D'INTERRUPTION DE GROSSESSE.

On sait que l'épithélium vaginal présente, au cours de la grossesse, des réactions qui résultent de sollicitations intensives et combinées des oestrogènes et de la progestérone. Ces réactions sont essentiellement caractérisées par deux faits : d'une part, une forte prolifération aboutissant à un épaississement important de l'épithélium qui passe de 180/200 µ lors de la phase lutéale, à 500 µ vers le quatrième mois ; d'autre part, une accélération du processus de desquamation qui explique la disparition presque complète de la couche superficielle.

Dans la grossesse normale, le frottis vaginal présente un aspect relativement typique. Par comparaison, on a pu mettre en évidence des aspects particuliers dans les menaces d'interruption.

o o

I- RAPPEL DES CARACTERES DU FROTTIS GRAVIDIQUE NORMAL.

A)- LES ELEMENTS DU FROTTIS.

1°- Les cellules du type superficiel.

Elles sont toujours plicaturées pendant la gros-

sesse normale ; les basophiles prédominent ; la pycnose nucléaire complète n'apparaît pratiquement que dans les cellules éosinophiles ; les cellules superficielles sont habituellement réparties isolément au milieu des cellules intermédiaires.

2°- Les cellules intermédiaires.

On en observe deux types, dont le rapport varie avec l'âge de la grossesse :

- Les cellules intermédiaires proprement dites, plus petites que les cellules superficielles, exclusivement basophiles ; elles sont ovalaires avec un gros noyau vésiculaire. Elles s'observent durant les premiers mois de la grossesse et font progressivement place aux cellules naviculaires.

- Les cellules naviculaires ; de même taille que les précédentes ou même un peu plus petites, elles sont très riches en glycogène qui refoule le cytoplasme vers la périphérie qui se colore donc plus intensément, laissant un centre plus clair ; elles sont de forme allongée en nacelle, d'où le nom que leur a donné PAPANICOLAOU, ou en forme d'écaille d'huître. Leurs caractères se précisent peu à peu : leurs bords deviennent de plus en plus foncés, leurs noyaux arrondis s'allongent et prennent une forme en "bout de cuiller". Elles se présentent, en général, groupées en amas ou placards caractéristiques ; mais un étalement mince peut fragmenter les placards et les cellules naviculaires peuvent alors se présenter isolées en gardant leur forme caractéristique.

Certains en avaient fait des cellules superficielles (DAVIS et PEARL (9)), mais actuellement tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que leur origine est intermédiaire, la couche superficielle étant à peine marquée ou pratiquement absente.

3°- Les cellules basales.

Il n'y a pas de cellules basales dans les frot-

tis de grossesse normale.

4°- Autres éléments habituels des frottis vaginaux gravidiques.

Ce sont les bacilles de Döderlein, très caractéristiques avec leur forme en minces bâtonnets, et les leucocytes souvent présents même en l'absence de toute infection. Signalons encore la fréquente présence de mucus en quantité modérée et l'absence de globules rouges dans les frottis normaux.

B)- LES CARACTERES GENERAUX DES FROTTIS DE GROSSESSE.

Ce sont :

- la présence d'une majorité de cellules intermédiaires dont les cellules naviculaires constituent les éléments caractéristiques ;

- l'absence de cellules de la couche profonde ;

- la rareté des cellules superficielles, dont la presque totalité est basophile.

Il en résulte :

- un abaissement des indices éosinophilique et caryopycnotique ;

- une forte desquamation en placards résultant de la forte cohésion des cellules de la couche intermédiaire.

C)- ASPECTS PARTICULIERS DES FROTTIS EN FONCTION DE L'AGE DE LA GROSSESSE.

= Durant les trois premiers mois.

Si une conception survient pendant le cycle menstruel, la cytologie vaginale présente l'aspect typique de la phase prémenstruelle décrit par PAPA-

NICOLAOU ; mais, le plus souvent, la disparition des amas cellulaires et l'élévation des indices éosinophilique et caryopycnotique ne se produisent pas ou peu et l'image lutéale typique du frottis persiste en l'absence de menstruation.

Après l'aménorrhée, le frottis prend progressivement un aspect caractéristique : l'éosinophilie diminue à 10 %, la pycnose à 40 % ; les cellules superficielles diminuent de nombre et font place à une abondante desquamation de cellules intermédiaires dont un très petit nombre a l'aspect "naviculaire débutant" rencontré lors de la phase prémenstruelle du cycle normal. Puis, survient la transformation progressive de la plupart de ces éléments en cellules naviculaires typiques.

Dans quelques cas, on peut observer des frottis typiques de grossesse après quelques semaines seulement d'aménorrhée ; mais, le plus souvent, l'aspect caractéristique n'est atteint que vers le troisième mois : le frottis est alors composé presque exclusivement de cellules intermédiaires dont la majorité ont pris l'aspect de cellules naviculaires de grossesse ; la desquamation est très abondante, les cellules sont toutes plicaturées et groupées en placards plus ou moins épais ; l'éosinophilie est alors inférieure à 6 % et la pycnose à 10 ou 15 %.

Mais, au cours des trois premiers mois, il est très fréquent d'observer des poussées plus ou moins durables des indices éosinophilique et caryopycnotique pouvant atteindre respectivement 30 et 50 % ; pendant ces modifications, le frottis perd son aspect gravidique et ressemble au frottis pré- ou post-ovulatoire du cycle menstruel. Ces poussées, pour PUNDEL et VAN MEENSEL (53), correspondraient le plus souvent aux dates des règles manquantes et s'observeraient pendant la période où se fait la transition hormonale entre corps jaune et placenta.

= Après le troisième mois.

L'image caractéristique est devenue constante.

Pendant toute cette période, l'indice éosinophilique est inférieur à 6 % pour PUNDEL et VAN MEENSEL (53) et même à 1 % pour LIFTCHUS (25), et l'indice caryopycnotique varie entre 0 et 20 % (diamètre nucléaire inférieur à 6 µ) ou est inférieur à 10 % si l'on ne considère que les noyaux dont le diamètre ne dépasse pas 5 µ. Les éléments cellulaires présents sont presque exclusivement des cellules intermédiaires avec une prédominance massive de cellules naviculaires disposées en placards denses d'au moins cinquante cellules chacun. Il n'y a pas de cellules profondes ou parabasales, pas de mucus ni de globules rouges, et les leucocytes sont peu nombreux. Cet aspect persiste toujours semblable à lui-même jusqu'à la fin de la grossesse.

= Pendant la dernière quinzaine de la grossesse, on observe différentes modifications :

- LIFTCHUS, PUNDEL et GANDAR (25-26-27-28) décrivent un frottis de grossesse à terme ; celui-ci est caractérisé par la diminution du nombre des placards cellulaires ; les quelques placards qui demeurent sont plus petits, mais cependant toujours composés de cellules naviculaires qui sont donc, le plus souvent, isolées. Les indices éosinophilique et caryopycnotique s'élèvent nettement ; les leucocytes demeurent rares et on ne trouve pas de mucus, de globules rouges ni de cellules parabasales.

- LEMBERG-SIEGFRIED, STAMM et DE WATTEVILLE (22-23-24) décrivent un frottis de grossesse près du terme et un frottis de grossesse à terme. Le frottis de grossesse "près du terme" est caractérisé par une diminution des placards de cellules naviculaires, l'apparition de cellules isolées et de mucus et par une légère augmentation des cellules superficielles et des leucocytes ; il n'y a pas de modifications de l'indice éosinophilique ni de l'indice caryopycnotique. Les frottis de grossesse "à terme" sont de deux types : le premier est identique à celui décrit par PUNDEL, LIFTCHUS et GANDAR ; le second est caractérisé par la disparition des placards, la présence de

cellules naviculaires isolées, la disparition de la lyse cellulaire et l'augmentation du nombre des cellules superficielles (mais sans augmentation des indices). On note aussi la présence d'amas de leucocytes et celle d'un abondant mucus.(*)

o o

II- ASPECTS DU FROTTIS DANS LES MENACES D'INTERRUPTION.

Un certain nombre d'auteurs ont étudié l'aspect du frottis chez des femmes qui présentaient des antécédents d'avortements précoces, d'avortements tardifs ou d'accouchements prématurés, ou qui présentaient des signes annonciateurs d'interruption. La fréquence respective de ces accidents de même que le terme exact de la grossesse ne sont malheureusement pas précisés de façon exacte, dans la plupart de ces travaux. Aussi, est-il devenu usuel d'employer, en pareil cas, le terme impropre de "grossesse menacée".

C'est en 1943, on le sait, que PAPANICOLAOU et TRAUT (45) ont publié le premier travail relatif aux menaces d'interruption de la grossesse en insistant sur la valeur pronostique des cellules éosinophiles: ils signalent que l'augmentation du mucus, des leucocytes, des cellules éosinophiles et la présence de globules rouges sont "des signes indésirables qui souvent révèlent une tendance à l'avortement".

En 1945, HALL (17) fait également de l'augmentation de l'éosinophilie un signe avertisseur de l'imminence de l'avortement.

(*)- Le frottis cytologique se rencontre en proportions variables selon les auteurs. Au-delà d'un certain degré, la cytolyse rend impossible toute étude cyto-hormonale du frottis gravidique.

En 1950, BENSON et TRAUT (5) reprennent les travaux de PAPANICOLAOU et TRAUT et ceux de HALL ; ils étudient treize cas de menace d'avortement et concluent que cette menace peut être diagnostiquée cytologiquement par la présence d'un mélange de cellules naviculaires de grossesse, de cellules "cornifiées" et de globules rouges, et qu'une tendance du frottis vers l'éosinophilie indique une grossesse peu stable.

Les critères actuels retenus dans les frottis pathologiques sont essentiellement : l'élévation de l'indice éosinophilique au-dessus de 6 % (PUNDEL (49-53)) ou de 10 % (GAUDEFROY (11-12)) et de l'indice caryopycnotique au-dessus de 15 %, et plus accessoirement et plus irrégulièrement la diminution du nombre des placards, des cellules naviculaires et l'augmentation des leucocytes. D'une manière générale, le frottis pathologique observé dans ces cas rappelle l'aspect décrit sous le nom de "près du terme" ou de "à terme" dans la grossesse normale. Mais on sait que la signification de ces modifications est discutable au début de la grossesse, puisque le frottis gravidique normal prend seulement son aspect univoque à la fin du troisième mois.

PUNDEL et VAN MEENSEL publient, en 1951 (53), le premier travail rapportant des chiffres importants de frottis de menaces d'interruption de la grossesse ; ils étudient 343 grossesses.

- 258 fois, les frottis avaient les caractères de frottis de grossesse normale ; dans tous ces cas, la grossesse a poursuivi son évolution jusqu'à terme, sauf dans quatre cas de mort foetale qui n'étaient pas dus à un facteur hormonal.

- 85 fois, le frottis vaginal était anormal ; ils observent alors 35 avortements, 6 accouchements prématurés et 7 morts foetales, soit seulement 37 accouchements à terme avec enfant vivant sur 85 grossesses avec frottis anormal.

Etudiant 79 menaces d'avortement par la cytolo-

gie, ils les classent en deux groupes :

- un groupe dont le pronostic cytologique est favorable (éosinophilie au-dessous de 40 % dans le premier trimestre et de 20 % à partir du troisième mois) : sur 26 cas, ils observent 23 enfants vivants à terme et 3 accouchements prématurés ;

- un groupe dont le pronostic cytologique est défavorable (éosinophilie au-dessus des chiffres précédents) : ils observent alors 35 avortements, 3 morts foetales, 2 accouchements prématurés et seulement 13 enfants vivants sur 53 grossesses.

Enfin, sur six élévations de l'indice éosinophilique dans les derniers mois de la grossesse, ils observent cinq accouchements prématurés.

En 1955, LEMBERG-SIEGFRIED, STAMM et DE WATTEVILLE (24) publient également une importante étude traitant, en particulier, des modifications cytologiques dans les menaces d'interruption.

Ils notent que les modifications cytologiques peuvent apparaître avant que se manifestent les signes cliniques, que le critère le plus frappant est l'augmentation de l'indice éosinophilique qui peut s'accompagner de la diminution de la desquamation, de la disparition des cellules naviculaires, de l'augmentation du nombre des leucocytes, du mucus, et de l'apparition d'érythrocytes.

Lorsqu'ils ont observé un maintien de la grossesse, l'indice éosinophilique n'a pas dépassé 40 %, restant souvent même dans les limites de la normale. Dans les cas d'avortement ultérieur, l'indice éosinophilique était, par contre, souvent élevé et presque jamais dans les limites de la normale.

Ils distinguent, comme PUNDEL et VAN MEENSEL l'avaient fait :

- la menace d'avortement légère (acidophilie

augmentée, mais ne dépassant pas 40 % dans les trois premiers mois et 20 % à partir du troisième mois, encore quelques cellules naviculaires et desquamation encore plus ou moins dense) : sur 36 cas, ils observent 12 expulsions ultérieures de l'oeuf et 24 cas où la grossesse s'est poursuivie.

- la menace d'avortement grave (éosinophilie fortement augmentée, desquamation diminuée ; les cellules sont pour la plupart bien étalées ; on ne trouve plus de cellules naviculaires, mais, par contre, beaucoup de leucocytes et de mucus et souvent des érythrocytes) : sur 20 cas, ils observent 16 expulsions ultérieures de l'oeuf et seulement 4 cas où la grossesse s'est maintenue.

Enfin, sur 14 cas où le diagnostic cytologique était celui de grossesse normale, ils n'observèrent qu'une expulsion contre treize maintiens de la grossesse.

Ces mêmes auteurs étudient, par ailleurs, dans le même travail, 27 cas de menace clinique d'accouchement prématuré ; les images cytologiques peuvent être divisées en trois catégories :

- 10 cas d'image de grossesse normale : 9 accouchements à terme et 1 accouchement prématuré ;

- 2 images de menace d'avortement : 2 accouchements prématurés ;

- 15 images de frottis à terme ou près du terme : 2 accouchements à terme et 13 accouchements prématurés.

STAMM, en 1958 (62), puis STAMM, RIOTTON et RAWYLER (63) publient une étude portant sur les avortements tardifs et les accouchements prématurés entre la 16me et la 37me semaine.

Dans une série de 101 menaces d'interruption, ils n'ont décelé que 16 cas d'insuffisance lutéale alors qu'ils observaient 75 cas de frottis patholo-

giques.

Ils ont ensuite étudié 53 cas de menace en comparant les résultats des frottis à ceux des dosages de prégnandiol et d'oestriol avant tout traitement hormonal :

- La fréquence des frottis anormaux (indice éosinophilique supérieur à 6) est approximativement la même dans les cas avec (6 cas sur 11) ou sans (28 cas sur 42) insuffisance lutéale : "Il n'existe actuellement aucune preuve qu'un indice éosinophilique élevé soit l'expression cytologique d'une sécrétion insuffisante de progestérone. Un indice éosinophilique élevé peut être accompagné d'une insuffisance lutéale, mais, dans la majorité des cas, la cause de cette élévation doit être recherchée ailleurs".

- Sur 14 menaces accompagnées d'insuffisance oestrogénique, 10 présentent un frottis pathologique ; sur 4 menaces sans insuffisance oestrogénique, 3 ont un indice éosinophilique normal et le 4ème cas un indice éosinophilique seulement un peu augmenté (10 %) : "Il semble donc exister une très nette relation entre la stimulation oestrogénique d'une part, et l'éosinophilie et la pycnose d'autre part ; une faible excrétion d'oestriol correspondant généralement à des indices éosinophilique et caryopycnotique élevés et vice versa."

- Etudiant enfin la relation entre les frottis pathologiques et l'équilibre oestrogènes/progestérone (19 cas), les auteurs ne trouvent aucune insuffisance lutéale isolée et notent que la majorité des cas avec frottis pathologique se rencontrent dans les insuffisances oestrogéniques, et ils concluent : "C'est surtout l'insuffisance oestrogénique qui est la cause d'une élévation de l'indice éosinophilique ; et une stimulation oestrogénique suffisante est une des conditions essentielles pour assurer un frottis normal dans la grossesse."

En 1959, GAUDEFROY (13), étudiant les frottis de 1.450 femmes enceintes, découvre 274 frottis anormaux. Sur les 1.176 cas où les frottis étaient normaux (sans avortement auparavant), il n'observa que 9 avortements (0,77 %) et au contraire 1.167 accouchements d'enfants vivants à terme ou prématurés (99,23 %) ; d'où il conclut à la bonne valeur pronostique du frottis normal en comparant ces pourcentages aux 15 % d'avortements survenant dans l'ensemble des grossesses. Il conclut : "Il est presque possible d'affirmer avec certitude que la grossesse ira à terme s'il n'y a pas eu d'interruption auparavant et si le frottis vaginal est normal."

Etudiant, au contraire, 178 cas de menaces d'interruption (toutes sous traitement oestrogénique), il relève que, sur les 38 cas avec frottis normal, il y eut un avortement, trois accouchements prématurés et 34 accouchements à terme ; alors qu'au contraire, sur les 140 cas avec frottis pathologiques, il y eut 22 avortements, 23 accouchements prématurés et 95 accouchements à terme. Là encore, il conclut à la grande valeur pronostique du frottis vaginal.

Dans le même travail, il étudie 42 grossesses en comparant frottis vaginaux, dosages hormonaux urinaires et évolution clinique; malheureusement, il ne sépare pas les avortements et les accouchements prématurés et ne précise pas, lorsqu'il détecte une anomalie biochimique, si elle porte sur les oestrogènes ou le prégnandiol. Sur 16 frottis normaux, 12 fois il observa des dosages normaux, 2 fois des dosages anormaux et 2 fois des dosages subnormaux ; 14 de ces 16 grossesses allèrent à terme. Sur les 23 cas avec frottis anormal, 22 avaient des dosages anormaux et 16 allèrent à terme.

En 1959 également, PUNDEL (51), étudiant 3.393 grossesses présentant un frottis normal, relève 3.326 cas de grossesse atteignant le terme, 47 accouchements prématurés, 12 morts in utero après le sixiè-

me mois et 8 avortements, soit des chiffres très voisins de ceux de GAUDEFROY.

Etudiant au contraire 117 grossesses présentant des frottis pathologiques mais sans menace clinique d'interruption, il observe que, sur 28 femmes ayant refusé tout traitement, il y eut 4 accouchements à terme, 7 accouchements prématurés, 3 morts in utero et 14 avortements entre le 5me et le 37me jour après le frottis. Chez les 89 femmes qui acceptèrent le traitement hormonal, il observa 49 accouchements à terme, 11 accouchements prématurés, 8 morts in utero et 21 avortements ; et il conclut :

"Si nous ne considérons que les cas d'avortement, le frottis vaginal anormal, chez des femmes cliniquement normales, fut suivi d'un avortement spontané dans 33,4 %, malgré le traitement hormonal dans la majorité des cas. La différence avec la fréquence des avortements chez les femmes à frottis normal est statistiquement valable et hautement significative".

Etudiant maintenant 397 cas de menace clinique d'interruption, PUNDEL trouve un frottis normal dans 107 cas, qu'il peut tous rattacher à une origine non hormonale. Parmi les 290 menaces avec frottis anormal, il observa, malgré le traitement hormonal, 187 avortements (63 %), 14 morts in utero, 32 accouchements prématurés et seulement 57 accouchements à terme.

MONTALVO-RUIZ, en 1959 (35), a également étudié 103 menaces d'interruption. Il en observe 72 pendant les trois premiers mois : le frottis était modifié 68 fois, et sous traitement il observe 6 avortements (dans un groupe de 7 femmes dont les frottis ne s'améliorèrent pas), alors que toutes les autres grossesses allèrent à terme. Il en observe 31 pendant les derniers six mois : 30 femmes présentèrent une élévation de l'indice éosinophilique au-dessus de 6 % ; 4 atteignirent 65 % et toutes quatre avortèrent ; sous traitement, les autres vi-

rent l'indice éosinophilique baisser au-dessous de 6 % et eurent un accouchement normal. Enfin, dans 9 cas d'accouchement prématuré, il trouve huit fois un frottis normal et une seule fois une augmentation des indices éosinophilique et pycnotique respectivement au-dessus de 25 et de 40 %.

En 1960, BOURG (6), utilisant le microscope à contraste de phase, retrouve six fois sur dix, dans les dix jours qui précèdent un accouchement prématuré, les images cytologiques qu'il observe dans les grossesses normales à l'approche du terme : en particulier, l'apparition de cellules superficielles à noyau pycnotique et l'isolement des éléments par diminution ou disparition des placards.

En 1961, GUEGUEN (16) étudie cytologiquement l'évolution de 85 grossesses menacées ou avec antécédents, dont 66 sous traitement hormonal. Il observe 17 interruptions ; or, dans 16 de ces 17 cas, les frottis étaient normaux (et cependant le dernier frottis avait été pratiqué 3 fois la veille, 7 fois trois jours avant, et 6 fois une semaine avant l'interruption de la grossesse) ; dans les 68 grossesses qui arrivèrent à terme, il trouve 12 fois des frottis anormaux et 56 fois des frottis normaux, et il conclut :

"Ces résultats nous font douter sérieusement de la valeur du frottis vaginal comme moyen de surveillance de la grossesse menacée d'interruption".

Dans le même travail, GUEGUEN confronte les frottis vaginaux et les résultats des dosages des stéroïdes urinaires, dans ces mêmes 85 cas de grossesses menacées ou avec antécédents ; voici ses résultats :

- Frottis normaux + dosages normaux 13
- Frottis normaux + insuffisance folliculinique. 30

- Frottis normaux + insuffisance lutéale 11
- Frottis normaux + insuffisance folliculo-lutéinique 18
- Frottis anormaux + dosages normaux 2
- Frottis anormaux + insuffisance folliculinique 6
- Frottis anormaux + insuffisance lutéale 1
- Frottis anormaux + insuffisance folliculo-lutéinique 4

En 1961, MERGER, LEVY, BEJAT et MELCHIOR (34) publient un important travail concernant la cytologie des menaces d'avortement précoce, c'est-à-dire des trois premiers mois de la grossesse. Ils divisent les frottis de grossesse du premier trimestre en quatre classes :

- Classe A : frottis normal. L'indice éosinophilique est inférieur à 10 % ; il existe des cellules naviculaires, des placards, des bacilles de Döderlein et de la cytolyse.

- Classe B : frottis subnormal. L'indice éosinophilique est inférieur à 20 % ; les cellules naviculaires sont rares, parfois les cellules intermédiaires basophiles tendent seulement à prendre le type naviculaire ; présence de quelques placards ; en principe, présence de bacilles de Döderlein.

- Classe C : frottis anormal. L'indice éosinophilique est compris entre 20 et 70 % ; il n'y a pas de cellules naviculaires ; les cellules sont isolées ; généralement, il n'y a pas de bacilles de Döderlein.

- Classe D : frottis franchement mauvais. L'indice éosinophilique est égal ou supérieur à 70 % ; il n'y a pas de cellules naviculaires ; les cellules sont isolées ; il n'y a pas de bacilles de Döderlein; il existe souvent une glaire cervicale contenant des polynucléaires et parfois même des hématies.

Les auteurs ont suivi au total 900 femmes chez lesquelles ils ont pratiqué 2.642 frottis. Il y eut 29 % de frottis de classe A, 38 % de B, 27 % de C et 6 % de D.

. Etudiant parallèlement l'évolution clinique et l'évolution des frottis, ils notent que :

- Sur 163 frottis A ou B sans changement ou avec amélioration, on observe 125 accouchements à terme, 38 accouchements prématurés et aucun avortement.

- Sur 8 frottis A ou B s'aggravant vers C ou D, ils observent 4 accouchements à terme et 4 avortements.

- Sur 129 frottis de classe C s'améliorant vers A ou B, il y eut 111 accouchements à terme, 17 accouchements prématurés et 1 avortement.

- Sur 35 frottis C sans changement, il y eut 23 accouchements à terme, 6 accouchements prématurés et 6 avortements.

- Sur 5 frottis C s'aggravant vers D, il y eut 5 avortements.

- Sur 15 frottis D s'améliorant vers A ou B, il y eut 10 accouchements à terme et 5 accouchements prématurés.

- Sur 5 frottis D s'améliorant vers C, il y eut 3 accouchements à terme et 2 avortements.

- Enfin, sur 5 frottis de classe D qui se maintinrent sans changement, il y eut un accouchement à terme et 4 avortements.

Relevant le dernier frottis des femmes ayant avorté, les auteurs notent 4 frottis de classe A, 6 de classe B, 29 de classe C et 43 de classe D.

MERGER et collaborateurs étudient ensuite le mode de terminaison de la grossesse chez les femmes dont le dernier frottis était de classe D (47 cas) et relèvent 4 accouchements et 43 avortements.

Enfin, ces mêmes auteurs ont étudié comparativement frottis et dosages ; sur 43 observations où le dosage du prégnandiol a été effectué, ils dénombrent 27 cas où le taux de prégnandiol était normal : 19 fois, les frottis étaient normaux ou subnormaux et ils étaient anormaux dans 8 cas. Ils trouvent 16 fois un taux de prégnandiol anormal : 9 fois, les frottis furent normaux ou subnormaux et 7 fois anormaux.

Sur les 30 cas où le dosage des phénolstéroïdes fut effectué, il y eut 19 dosages normaux avec 15 frottis normaux ou subnormaux et 4 frottis anormaux ; et il y eut 11 dosages anormaux dont 7 avec frottis normaux ou subnormaux et 4 frottis anormaux.

Chapitre III

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons sélectionné 21 femmes enceintes, chez lesquelles on était conduit à craindre un accouchement prématuré en raison de signes prémonitoires d'expulsion avant terme et dont la plupart présentaient des antécédents d'interruption prématurée à répétition. Nous avons pratiqué chez elles des frottis en série et nous avons parallèlement dosé les principaux métabolites des stéroïdes sexuels dans les urines.

I.- TECHNIQUE.

La technique utilisée pour l'étude des frottis vaginaux présente quelques variations suivant les auteurs. Le prélèvement, fait quelquefois à l'aveugle, à la pipette de Nicolaou, est réalisé le plus souvent après introduction du spéculum sans lubrifiant à l'aide d'une spatule en bois, comme PUNDEL le préconise. La fixation est effectuée soit en laissant simplement sécher les frottis à l'air, soit en plongeant immédiatement le frottis encore humide dans un mélange d'alcool et d'éther ou dans un mélange d'alcool isopropylique et d'acide acétique glacial. La coloration peut être faite de façon variable : coloration triphasique (colorant nucléaire : hématoxyline de Harris ; colorant acidophile : orangé G6 ; colorant basophile : Ea 31, Ea 25 ou

Ea 36) ; coloration monophasique (S3 de SHORR), ou coloration biphasique (hématoxyline, S3 de SHORR). Nous avons employé la technique préconisée par PUNDEL (50), c'est-à-dire fixation des frottis dans l'alcool-éther et coloration par l'hématoxyline et le S3 de SHORR.

Les dosages des oestrogènes ont été effectués selon la technique décrite en 1956 par BAULD (3) qui permet un dosage séparé de l'oestriol, de l'oestrone et de l'oestradiol.

Le dosage du prégnandiol a été effectué selon la technique décrite en 1948 par SOMMERVILLE, GOUGH et MARRIAN (61), avec les quelques modifications apportées en 1953 par PIAUX, ROBEY et SIMONNET (46).

o o

II.- OBSERVATIONS.

Nous avons classé les frottis en normaux, anormaux et subnormaux.

Les frottis considérés comme normaux sont ceux qui présentaient le type gravidique habituel, décrit plus haut par PUNDEL et VAN MEENSEL et par GAUDEFROY.

Les frottis anormaux ont été généralement caractérisés par une élévation nette des indices éosinophilique et caryopycnotique, par une disparition plus ou moins totale de la desquamation en placards et par une diminution du nombre des cellules naviculaires.

Les frottis qualifiés de subnormaux sont des frottis qui, sans posséder les critères exigés par PUNDEL et VAN MEENSEL pour définir le frottis pathologique, présentaient cependant des aspects un peu particuliers, telle la disparition plus ou moins totale de la plicaturation cellulaire ou la diminution plus ou moins marquée du nombre des cellules naviculaires.

Parmi les 21 femmes observées, 6 avaient des frottis anormaux au moment de la menace ; dans 3 de ces 6 cas, les frottis sont restés anormaux et il y a eu accouchement prématuré (Obs. 30-41-48) ; dans les trois autres cas, ces frottis se sont normalisés et il y a eu accouchement à terme (Obs. 23-44-45).

Parmi les 21 femmes observées, les 15 autres avaient des frottis normaux ou subnormaux et qui ont conservé ces caractères au cours de l'évolution : 7 fois, il y a eu accouchement à terme (Obs. 28-31-34-47-36-21-27) et, 8 fois, il y a eu accouchement prématuré (Obs. 14-17-18-19-20-22-39-46).

OBSERVATION N° 14

Mme B... Nicole, 24 ans.

1955 : accouchement à 8 mois, 2.500 g. 1956 : accouchement à terme, 3.000 g. 1958 : accouchement à 8 mois, 2.800 g. 1959 : avortement molaire de 5 mois. Dernières règles le 25-5-1959 ; évolution normale jusqu'au 26-12-1959 : grossesse de 6 mois $\frac{1}{2}$. HU 24, BdC +, col court, perméable à l'orifice externe, siège haut et mobile, contractions irrégulières.

Evolution : accouchement prématuré au terme de 8 mois, d'après les dernières règles le 30-1-1960, d'une fille de 2.880 g.

Frottis (29-12-1959 et 29-1-1960) : IE : 4 % et 3 %. Pycnose : 9 % et 9 %. 1 % de basales externes dans le premier frottis ; cellules plates et en placards, parfois isolées dans les deux frottis.

Dosages (29-12-1959 et 29-1-1960) : les taux d'oestriol, d'oestrone-oestradiol et de prégnandiol se sont révélés insuffisants, puis croissants :

Prégnandiol	17,5	39
Oestriol	2375	9000
Oestrone-oestradiol	425	725

OBSERVATION N° 17

Mme B... Claudette, 22 ans.

1959 : accouchement à 8 mois, 2.500 g. Dernières règles début Juillet 1959 ; évolution normale jusqu'au 2-3-1960 : grossesse de 7 mois ½. HU 30, BdC +, col perméable à deux doigts, non effacé, membranes intactes, tête mobile, contractions irrégulières.

Evolution : accouchement prématuré au terme de 8 mois, le 11-3-1960, d'une fille de 2.800 g.

Frottis (2-3-1960 - 5-3-1960 et 9-3-1960) : IE : 0, 0 et 0 %. Pycnose : 11, 10 et 10 %. Basales externes : 2, 4 et 6 % ; cellules plates en placards dans les deux premiers frottis, isolées dans le dernier.

Dosages (3-3-1960 - 7-3-1960 et 10-3-1960) : Prégnandiol : 67,5 , 53 et 10. Phénolstéroïdes totaux : 20.500, 16.260 et 8.500. Oestriol : 18.000, 15.000 et 8.000. Oestrone-oestradiol : 1.100 (700 et 400), 1.200 (800 et 400), 800 (600 et 200).

Taux d'oestriol, d'oestrone-oestradiol et de prégnandiol normaux, puis décroissants.

OBSERVATION N° 18

Mme L... Simone, 34 ans.

1944 : enfant mort in utero au terme de 8 mois. 1946 : accouchement prématuré, 2.350 g. 1948 : avortement de 1 mois ½. 1954 : accouchement à terme, 3.800 g. 1955 : avortement de 5 mois. 1956 : avortement de 4 mois ½. 1956 : avortement de 4 mois. 1959 : avortement de 5 mois (cerclage du col le 5-2-1959). Dernières règles le 1-8-1959.

Examen d'entrée le 5-2-1960 : grossesse de 5 mois ½. HU : 24 ; col très court, orifice interne déhiscent avec incisure cervicale postérieure remontant très haut.

Evolution : cerclage du col le 5-2-1960 ; fil coupé le 26-3 en raison d'importantes contractions ; accouchement prématuré au terme de 7 mois $\frac{1}{3}$ d'un garçon de 2.120 g.

Frottis : le 9-2-1960. IE : 2 %. Pycnose : 12 %. Cellules plates et en placards ; nombreux polynucléaires.

Dosages (5-2-1960 et 15-2-1960) : Prégnandiol : 60 et 66. Oestriol : 6.000 et 7.500. Oestrone-oestradiol : 200 et 275.

Taux d'oestriol normal, d'oestrone-oestradiol insuffisant et de prégnandiol normal.

OBSERVATION N° 19

Mme C... Christiane, 24 ans.

1955 : accouchement prématuré au terme de 6 mois. 1955 : G.E.U., salpingectomie droite. 1956 : accouchement prématuré au terme de 6 mois.

Dernières règles le 14-8-1959 ; évolution normale jusqu'au 19-1-1960 : grossesse de 5 mois $\frac{1}{2}$. BdC non perçus ; col long, orifice interne perméable au doigt, béance de l'isthme probable.

Evolution : orifice interne fermé, indication de cerclage injustifiée le 15-2-1960. Accouchement à 7 mois 2/3, le 3-4-1960, d'une fille de 1.850 g.

Frottis (18-1-1960 - 18-3-1960 et 11-3-1960) : Eosinophilie à 4, 3 et 2 %. Pycnose : 14, 13 et 12%. 1 et 3 % de cellules basales externes dans les deux premiers frottis ; cellules plates et en placards dans tous les frottis.

Dosages (18-1-1960 - 18-2-1960 - 11-3-1960 et 31-3-1960) : Prégnandiol à 19, 35, 40 et 34. Phénol-stéroïdes totaux : 12250, 9500, 2000. Oestriol : 9250, 8100, 1700. Oestrone-oestradiol : 600 (400/200), 400 (275/125), 200 (120/80). Seul, le prégnandiol a été dosé le 18-1-1960.

Taux d'oestriol et d'oestrone-oestradiol normaux, puis décroissants, taux de prégnandiol normal puis stationnaire.

OBSERVATION N° 20

Mme G... Ginette, 22 ans.

1957 : accouchement à 8 mois, 2.710 g. 1958 : accouchement prématuré au terme de 6 mois ½, 1.400g. 1958 : accouchement prématuré au terme de 6 mois ½, 1.420 g.

Dernières règles le 2-9-1959 ; évolution normale jusqu'au 28-2-1960 : grossesse de 5 mois 1/3 environ. Hu : 20., BdC perçus, mouvements actifs perçus ; col court fermé ; quelques contractions peu intenses.

Evolution : accouchement au terme de 6 mois 3/4, d'après les dernières règles le 11-4-1960, d'une fille de 950 g.

Frottis (28-2-1960 - 4-3-1960 - 9-3-1960 et 12-3-1960) : Eosinophilie 0, 0, 0 et 2 %. Pycnose 16, 6, 12 et 12 %. Cellules plates et en placards dans tous les frottis.

Dosages (29-2-1960 - 2-3-1960 - 5-3-1960 - 9-3-1960 et 12-3-1960) : Prégnandiol : 12,5, 20, 16,5, 10 et 13,5. Phénolstéroïdes totaux : 3250, 2750, 3000, 2950 et 3050. Oestriol : 3000, 1650, 1800, 1800, 2100. Oestrone-oestradiol : 500 (350/150) ; 1000 (650/350) ; 800 (550/250) ; 600 (400/200) ; 700 (500/200).

Taux de l'oestriol insuffisant, puis stationnaire ; taux de l'oestrone-oestradiol normaux, puis croissants ; taux du prégnandiol insuffisant, puis stationnaire.

OBSERVATION N° 21

Mme L... Jacqueline, 25 ans.

1958 : accouchement à terme, 2.900 g.

Dernières règles le 8-7-1959 ; évolution normale jusqu'au 9-3-1960 ; grossesse de 7 mois 2/3. HU : 29. BdC + Col long, perméable au doigt ; mem-

branes intactes. Contractions irrégulières.

Evolution : accouchement à terme, le 13-4-1960, d'un garçon de 3.150 g.

Frottis (9-3-1960 - 14-3-1960 - 16-3-1960 - 22-3-1960 - 24-3-1960). Eosinophilie : 2, 0, 0, 0 et 6 %. Pycnose : 22, 25, 20, 20 et 26 %. Cellules plates et en placards dans tous les frottis.

Dosages (11-3 - 14-3 - 17-3 - 21-3 - 24-3 - 29-3-1960). Prégnandiol : 20, 21, 20, 17,5, 16, 14. Phénolstéroïdes totaux : 7350, 7850, 4000, 3500, 2000, 3700. Oestriol : 6000, 7500, 3750, 3250, 1875, 3500. Oestrone-oestradiol : 1300 (200/100), 200 (160/40), 200 (150/50), 100 (80/20), 100 (75/25), 150 (105/45).

Taux d'oestriol et d'oestrone-oestradiol insuffisants, puis décroissants ; taux du prégnandiol normal, puis décroissant.

OBSERVATION N° 22

Mme D... Thérèse, 20 ans.

1957 : accouchement à terme, 3.700 g. 1959 : accouchement à terme, 3.640 g.

Dernières règles le 2-8-1959 ; évolution normale jusqu'au 26-2-1960 : grossesse de 6 mois. HU : 26. BdC +. Col court, fermé à l'orifice externe ; contractions peu intenses depuis 48 heures.

Evolution : accouchement au terme de 8 mois, le 15-4-1960, d'une fille de 2.950 g.

Frottis (26-2, 4-3, 12-3, 16-3, 19-3, 29-3, 5-4-1960) : Eosinophilie : 0, 2, 6, 4, 10, 4, 4 %. Pycnose : 10, 6, 16, 14, 30, 14, 20 %. Présence de quelques basales externes dans les frottis des 12, 16, 19 et 29-3. Cellules plates en placards dans tous les frottis.

Dosages (27-2, 5-3, 9-3, 12-3, 16-3, 19-3, 29-3 et 5-4-1960) : Prégnandiol : 32,5 ; 27,5 ; 21 ; 18,5 ; 16 ; 12 ; 11 ; 8. Phénolstéroïdes totaux : 9760 ;

9500 ; 5300 ; 5100 ; 5700 ; 7000 ; 2000 ; 2050. Oestriol : 8000; 7950 ; 4950 ; 4250 ; 5300 ; 5400 ; 1750 ; 1875. Oestrone-oestradiol : 1300 (900/400) ; 1100 (750/350) ; 300 (200/100) ; 600 (475/125) ; 200 (160/40) ; 320 (200/120) ; 160 (120/40) ; 160 (130/30).

Taux d'oestriol, d'oestrone-oestradiol et de prégnandiol normaux, puis décroissants.

OBSERVATION N° 23

Mme B... Paulette, 28 ans.

1957 : accouchement à terme, 3.000 g.

Dernières règles le 20-6-1959 ; évolution normale jusqu'au 20-2-1960 : grossesse de 7 mois 3/4. HU : 27. BdC +. Col court, perméable au doigt ; membranes intactes ; contractions irrégulières.

Evolution : accouchement normal à terme d'un enfant de 4.000 g.

Frottis (19-2 et 24-2-1960) : Eosinophilie : 25 et 3 %. Pycnose : 37 et 14 %. Présence de 5 % de basales externes dans le premier frottis où les cellules sont plates et isolées, alors qu'elles se groupent en placards dans le second.

Dosages (22-2 et 24-2-1960) : Prégnandiol : 32,5 et 39. Phénolstéroïdes totaux : 6.500 et 24.000. Oestriol : 6.000 et 2.000. Oestrone-oestradiol : 850 et 1.600.

Taux d'oestriol insuffisant, puis croissant ; taux d'oestrone-oestradiol et de prégnandiol normaux, puis croissants.

OBSERVATION N° 27

Mme D... Suzanne, 29 ans.

1954 : accouchement au terme de 6 mois $\frac{1}{2}$, 1100g.

Dernières règles le 24-8-1959. Evolution nor-

male : dosages faits pour les antécédents ; examen le 24-2-1960 : grossesse de 6 mois ½. HU : 23. BdC +. Col long et fermé, tête mobile.

Evolution : accouchement à 8 mois 1/3, le 17-5-1960, d'un garçon de 3.300 g.

Frottis (1-3, 14-3 et 20-4-1960) : Eosinophilie : 1, 0 et 2 %. Pycnose : 19, 20 et 12 %. Cellules plates et en placards dans les trois frottis.

Dosages (1-3, 14-3 et 20-4-1960) : Prégnandiol: 43 ; 39,5 ; 50. Phénolstéroïdes totaux : 7000 ; 8150 ; 9000. Oestriol : 6400 ; 7800 ; 8000. Oestrone-oestradiol : 625 (450/175) ; 320 (220/100) ; 700 (500/200).

Taux d'oestriol normal, puis stationnaire ; taux d'oestrone-oestradiol insuffisants, puis stationnaires ; taux de prégnandiol normal, puis stationnaire.

OBSERVATION N° 28

Mme C... Evelyne, 23 ans.

1956 : accouchement à 8 mois, 2.500 g. 1957 : accouchement à terme, 4.000 g. 1958 : accouchement à 8 mois, 2.800 g.

Dernières règles le 10-8-1959 ; évolution normale jusqu'au 25-3-1960 : grossesse de 7 mois environ, mais HU : 30 ; BdC + ; col long et fermé, contractions irrégulières.

Evolution : accouchement à terme le 20-5-1960 d'une fille de 3.400 g.

Frottis le 25-3-1960 : Eosinophilie 0 %. Pycnose 16 %. Cellules plates et en placards. Présence d'une basale externe.

Dosages le 28-3-1960 : Prégnandiol 40 (normal). Phénolstéroïdes totaux 7000. Oestriol 5600 (insuffisant). Oestrone-oestradiol 960 (620/340) (normal).

OBSERVATION N° 30

Mme A... Anne-Marie, 29 ans.

1955 : accouchement prématuré, 2.480 g. 1956 : accouchement prématuré, 2.480 g. 1957 : accouchement à terme, 2.900 g. 1958 : accouchement à terme, 3.000 g.

Dernières règles le 14-10-1959. Evolution normale jusqu'au 22-4-1960 : grossesse de 6 mois. HU : 26. BdC +. Col déhiscent, quelques contractions.

Evolution : accouchement prématuré au terme de 7 mois 1/3, le 7-6-1960, d'une fille de 2.500 g.

Frottis (23-4 - 28-4 - 7-6-1960). Eosinophilie : 8 , 20, 30 %. Pycnose : 34, 34, 34 % ; 4 % de cellules basales externes dans les deux derniers frottis ; cellules plates et en placards dans les trois frottis, mais aussi isolées dans les deux derniers où l'on trouve des cellules de lactation.

Dosages (23-4-1960 et 28-4-1960). Prégnandiol: 25 et 45. Phénolstéroïdes totaux : 5250 et 8500. Oestriol : 4400 et 8000. Oestrone-oestradiol : 520 (360/160) ; 550 (375/175).

Taux d'oestriol insuffisant et taux d'oestrone-oestradiol et de prégnandiol normaux.

OBSERVATION N° 31

Mme D... Michèle, 19 ans.

Première grossesse actuelle.

Dernières règles le 24-8-1959 ; évolution normale jusqu'au 22-3-1960 : grossesse de 6 mois ½. HU : 24. Mouvements actifs perçus vers 4 mois ½ ; col court et épais, perméable à l'orifice externe ; contractions irrégulières et lombalgies.

Evolution : accouchement à terme le 10-6-1960, d'une fille de 3.150 g.

Frottis, le 28-3-1960 : Eosinophilie 2 %. Pyc-

nose 4 %. Cellules le plus souvent plates et isolées.

Dosages, le 29-3-1960 : Prégnandiol 20, normal. Phénolstéroïdes totaux : 5150. Oestriol : 4500, insuffisant. Oestrone-oestradiol : 320 (200/120), insuffisant.

OBSERVATION N° 34

Mme R... Thérèse, 24 ans.

Première grossesse actuelle.

Dernières règles le 10-9-1959 ; évolution normale jusqu'au 18-5-1960 : grossesse de près de 8 mois. HU : 29. BdC +. Col court, fermé ; tête haute et mobile ; pertes de sang ; quelques contractions.

Evolution : accouchement à terme, le 14-6-1960, d'un garçon de 3.900 g.

Frottis (18-5, 5-6, 11-6 et 13-6-1960) : Eosinophilie : 3 ; 1 ; 5 et 20 %. Pycnose : 9 ; 17 ; 17 ; 53 %. Basales externes : 4 et 5 % dans les deux derniers frottis ; cellules plates et en placards, sauf dans le dernier frottis où elles sont isolées.

Dosages (19-5, 6-6 et 14-6-1960) : Prégnandiol: 32,5 ; 42 ; 50. Phénolstéroïdes totaux : 3500 ; 16000 ; 3500. Oestriol : 3150 ; 14500 ; 3350. Oestrone-oestradiol : 250 (125/125); 1200 (900/300) ; 120 (80/40).

Taux d'oestriol et d'oestrone-oestradiol insuffisants, puis croissants ; taux de prégnandiol normal, puis croissant.

OBSERVATION N° 36

Mme R... Janine, 28 ans.

1954 : avortement de 3 mois $\frac{1}{2}$; curetage.

Dernières règles le 24-9-1959 ; évolution normale jusqu'au 16-5-1960 : grossesse de 7 mois 1/4.

HU: 27. BdC +. Col long, perméable à l'orifice externe ; quelques contractions irrégulières.

Evolution : accouchement au terme de 8 mois ½, le 25-6-1960, d'une fille de 2.880 g.

Frottis (16-5, 21-5, 28-5, 2-6, 7-6, 21-6, 25-6-1960) : Eosinophilie : 2 ; 2 ; 0 ; 1 ; 1 ; 0 et 4%. Pycnose : 22 ; 22 ; 22 ; 21 ; 15 ; 22 et 14 %. Cellules basales dans les frottis du 2-6 et du 7-6 (1 et 2 %) ; cellules plates et en placards, sauf dans le dernier frottis où elles sont isolées ; il existe un certain degré de cytolyse dans tous les frottis.

Dosages (7-5, 21-5, 28-5, 4-6, 8-6, 21-6-1960): Prégnandiol : 24,5 ; 32,5 ; 15 ; 37,5 ; 30 ; 36. Phénolstéroïdes totaux : 5750 ; 7500 ; 3300 ; 8500 ; 4500 et 6800. Oestriol : 5250 ; 7150 ; 3000 ; 8200 ; 4300 ; 6500. Oestrone-oestradiol : 300 (220/80) ; 400 (275/125) ; 250 (190/60) ; 220 (170/50) ; 170 (110/60) ; 200 (135/65).

Taux d'oestriol insuffisant, puis stationnaire, de même que les taux d'oestrone-oestradiol ; taux du prégnandiol normal, puis stationnaire.

OBSERVATION N° 39

Mme C... Marie-Thérèse, 22 ans.

Première grossesse actuelle.

Dernières règles le 22-12-1959 ; évolution normale jusqu'au 12-7-1960 : grossesse de 6 mois 1/4. HU : 22. BdC +. Col court, perméable au doigt ; membranes intactes.

Evolution: accouchement au terme de 6 mois 1/3, le 17-7-1960, d'une fille de 1.350 g.

Frottis le 13-7-1960. Eosinophilie 5 %. Pycnose 10 %. Cellules plates et en placards. Nombreux polynucléaires.

Dosages (13-7 et 17-7-1960) : Prégnandiol : 40; 17,5. Phénolstéroïdes totaux : 7675 et 3700. Oestriol: 6375 et 2700. Oestrone-oestradiol : 1300 (1000/300) ;

870 (615/255).

Taux d'oestriol insuffisant, puis décroissant; d'oestrone-oestradiol normaux, puis décroissants ; de prégnandiol insuffisant, puis stationnaire.

OBSERVATION N° 41

Mme B... Simone, 30 ans.

1948 : accouchement à 7 mois ½, 2.500 g. 1956: accouchement à 7 mois ½, 2.500 g. 1957 : accouchement à 7 mois, 1.850 g. 1958 : accouchement à 7 mois, 2.100 g. 1959 : accouchement à 7 mois, 2.100 g.

Dernières règles le 26-11-1959 ; évolution normale jusqu'au 30-5-1960 : grossesse de 5 mois 2/3. BdC + ; col court, perméable au doigt ; membranes intactes ; petit excès de liquide ; contractions régulières.

Evolution : accouchement, le 23-7-1960, au terme de 7 mois ½, d'une fille de 2.600 g.

Frottis (30-5 et 21-7-1960) : Eosinophilie 32 et 27 %. Pycnose 55 et 50 %. Cellules plates et en placards.

Dosages (1-6 et 21-7) : Prégnandiol 43 et 92. Phénolstéroïdes totaux : 5125 et 12750. Oestriol 4125 et 11000. Oestrone-oestradiol : 800 (600/200) et 1750 (1200/550).

Taux d'oestriol insuffisant, puis croissant ; taux de prégnandiol et d'oestrone-oestradiol normaux, puis croissants.

OBSERVATION N° 44

Mme R... Madeleine, 27 ans.

1954 : accouchement gémellaire à 8 mois, 2.800 et 2.820 g.

Dernières règles le 7-11-1959 ; évolution nor-

male jusqu'au 29-4-1960 : grossesse de 5 mois d'après les dernières règles. HU : 25. BdC +. Col court fermé ; petites métrorragies ; pas de contractions.

Evolution : accouchement normal, près du terme, d'un garçon de 4.300 g, le 7-8-1960.

Frottis (29-4, 12-5, 23-5, 20-6, 5-7 et 28-7-1960) : Eosinophilie : 36 ; 12 ; 3 ; 3 ; 0 ; 0 %. Pycnose : 46 ; 22 ; 16 ; 13 ; 10 et 14 %. Cellules plates et en placards dans tous les frottis. 2 % de basales externes dans le premier frottis.

Dosages (29-4, 9-5, 21-5, 1-6, 22-6, 5-7, 28-7-1960) : Prégnandiol : 34 ; 44 ; 42 ; 32 ; 36 ; 50 ; 72. Phénolstéroïdes totaux : 3250 ; 3175 ; 7250 ; 3475 ; 9800 ; 10750 ; 19000. Oestriol : 2750 ; 3000 ; 6600 ; 3250 ; 9000 ; 9600 ; 17150. Oestrone-oestradiol : 360 (240/120) ; 150 (100/50) ; 500 (350/150) ; 160 (120/40) ; 700 (500/200) ; 950 (650/300) ; 1800 (1260/540).

Taux d'oestriol insuffisant, puis croissant, de même que le taux d'oestrone ; taux d'oestradiol et de prégnandiol normaux, puis croissants.

OBSERVATION N° 45

Mme L... Jacqueline, 28 ans.

1950 : accouchement à 8 mois, 2.750 g. 1955 : accouchement à terme, 2.950 g.

Dernières règles le 9-11-1959 ; évolution normale jusqu'au 15-6-1960 : grossesse de 7 mois : HU : 24. BdC +. Col long, perméable à l'orifice externe ; le doigtier ramène un peu de sang ; douleurs lombaires.

Evolution : accouchement au terme de 8 mois ½, le 8-8-1960, d'un garçon de 3.070 g.

Frottis (16-6 et 5-8-1960) : Eosinophilie : 13 puis 2 %. Pycnose : 50, puis 14 %. Présence de 1 % de basales externes dans le premier frottis ; cellu-

les plicaturées et en amas dans les deux frottis.

Dosages (17-6 et 5-8-1960) : Prégnandiol : 42 et 50. Phénolstéroïdes totaux : 1900 et 7000. Oestriol : 1750 et 6250. Oestrone-oestradiol : 120 et 650.

Taux d'oestriol et d'oestrone-oestradiol insuffisants, puis croissants ; taux de prégnandiol normal, puis stationnaire.

OBSERVATION N° 46

Mme O... Marie, 30 ans.

1951 : accouchement à terme, 3.050 g. 1952 : accouchement à terme, 3.450 g. 1956 : avortement de 2 mois ½. 1957 : accouchement prématuré, 2.750 g. 1958 : accouchement à terme, 3.200 g. 1959 : accouchement à terme, 3.700 g.

Dernières règles le 10-12-1959. Evolution normale jusqu'au 15-6-1960 : grossesse de 5 mois 2/3. HU : 22. BdC +. Col court, perméable à l'orifice externe ; douleurs lombaires.

Evolution : accouchement au terme de 7 mois 3/4 le 15-8-1960, d'une fille de 2.600 g.

Frottis (15-6 ; 19-7-1960) : Eosinophilie : 3 %, 0 %. Pycnose : 9, 19 %, 2 % de basales externes dans le premier frottis. Cellules plates et en placards dans les deux frottis.

Dosages (17-6 ; 13-7 ; 20-7-1960) : Prégnandiol : 41 ; 56 ; 45. Phénolstéroïdes totaux : 4250 ; 10900 ; 11500. Oestriol : 3600 ; 10000 ; 10250. Oestrone-oestradiol : 550 (400/150) ; 775 (580/195) ; 1250 (900/350).

Taux de l'oestriol insuffisant, puis croissant; taux de l'oestrone-oestradiol et du prégnandiol normaux, puis croissants.

OBSERVATION N° 47

Mme H... Josette, 21 ans.

1957 : accouchement à terme, 3.450 g.

Dernières règles le 10-11-1959 ; évolution normale jusqu'au 16-4-1960 : grossesse de 4 mois 3/4. HU : 18. Mouvements actifs perçus ; col court, perméable au doigt à l'orifice externe ; membranes intactes ; présentation à bout de doigt ; contractions irrégulières.

Evolution : accouchement près du terme, le 18-8-1960, d'une fille de 3.300 g.

Frottis (19-4, 27-4, 20-6, 22-7-1960) : Eosinophilie : 4 ; 16 ; 4 ; 4 %. Pycnose : 24 ; 36 ; 28 et 25 %, avec des cellules plates et en placards, sauf dans le frottis du 27-4 où elles sont en général isolées.

Dosages (17-4, 26-4, 21-6, 22-7-1960) : Prégnandiol : 10 ; 14 ; 31 ; 52. Phénolstéroïdes totaux : 3600 ; 2450 ; 9700 ; 15500. Oestriol : 3300; 2350 ; 8900 ; 13750. Oestrone-oestradiol : 300 (200/100) ; 320 (220/100) ; 750 (580/170) ; 1575 (1100/475).

Taux d'oestriol et d'oestrone-oestradiol insuffisants, puis croissants ; taux de prégnandiol normal, puis croissant.

OBSERVATION N° 48

Mme P... Simone, 28 ans.

1952 : accouchement à 7 mois, 2.350 g. 1954 : avortement spontané de 3 mois. 1955 : accouchement à terme, 3.000 g. 1956 : accouchement à 7 mois, 2.000 g. 1957 : avortement de 3 mois ½. 1958 : avortement de 3 mois.

Dernières règles : début Janvier 1960. Menace d'avortement le 13-4-1960 (trois mois), puis menace d'expulsion le 23-6-1960 (5 mois 1/4). HU : 22; BdC +.

Col très court et perméable ; contractions.

Evolution : accouchement prématuré le 3-9-1960 au terme de 7 mois ½, d'un enfant de 1.920 g.

Frottis (11-6- et 4-7-1960) : Eosinophilie : 13 et 14 %. Pycnose : 39 et 44 %. Cellules plates et en placards.

Dosages (11-6, 22-6, 24-6, 4-7, 5-8, 27-8-1960) Prégnandiol : 15,5 ; 31 ; 315; 25 ; 18 ; 32,5. Phénolstéroïdes totaux : 1600 ; 3500 ; 1350 ; 3950 ; 5500 ; 6850. Oestriol : 1500 ; 3250 ; 1250 ; 3700 ; 4700 ; 6200. Oestrone-oestradiol : 80 (70/10) ; 150 (110/40) ; 75 (60/15) ; 250 (190/60) ; 650 (450/200); 525 (380/145).

Taux d'oestriol et d'oestrone-oestradiol insuffisants, puis stationnaires ; taux de prégnandiol normal, puis croissant.

o o

III.- RESULTATS ET DISCUSSION.

Le problème est de savoir dans quelle mesure le frottis vaginal permet de prévoir l'évolution de la grossesse et est en relation, d'autre part, avec un déséquilibre hormonal éventuel.

A)- Valeur des frottis au point de vue pronostique.

Elle est résumée dans le tableau suivant (p.60).

- Dans les six cas où le frottis était anormal au moment de la menace, trois fois (Obs. 30-41-48), les frottis sont restés anormaux et les trois fois l'accouchement s'est effectivement produit prématurément.

Trois fois, au contraire (Obs. 23-44-45), les frottis se sont normalisés et les trois fois la gros-

Etat du frottis au moment de la menace	Etat des frottis successifs au cours de l'évolution ultérieure	Evolution clinique
6 cas avec frottis anormal	3 cas avec frottis qui restent anormaux	Accouchement prématuré
	3 cas avec frottis qui se normalisent	Accouchement à terme
15 cas avec frottis normal ou subnormal	Le frottis reste normal ou subnormal les 15 fois	7 accouchements à terme
		8 accouchements prématurés

sesse a poursuivi son évolution jusqu'à terme ou à proximité du terme.

- Dans les quinze cas où le frottis était normal ou subnormal au moment de la menace, le frottis est resté par la suite normal ou subnormal ; si, sept fois (Obs. 21-27-28-31-34-36-47), la grossesse a poursuivi son évolution jusqu'à terme ou à proximité du terme, huit fois, par contre (Obs. 14-17-18-19-20-22-39-46), l'accouchement s'est effectué prématurément, bien que le frottis, normal ou subnormal au moment de la menace, le soit resté par la suite.

Le pronostic est donc fort réservé lorsque le frottis est anormal ; la présence d'un frottis normal, par contre, ne doit pas pour autant être un facteur d'optimisme.

La comparaison de ces constatations est fort difficile à réaliser avec celles faites dans les travaux antérieurs que nous avons rapportés ; car, la plupart de ces travaux font état de statistiques qui concernent avant tout l'avortement précoce et

l'avortement tardif. Seules, les recherches de BOURG, celles de LEMBERG, STAMM et DE WATTEVILLE peuvent être retenues à titre comparatif en ce qui concerne l'accouchement prématuré. Celles de BOURG, qui constataient l'absence de modifications du frottis dans 40 % des cas environ d'accouchements prématurés, sont en accord avec les nôtres. Celles de LEMBERG, STAMM et DE WATTEWILLE, d'ailleurs plus importantes, qui notent un certain parallélisme entre l'évolution de la grossesse et l'aspect évolutif des frottis, sont en désaccord partiel.

B)- Relation des frottis avec l'état hormonal.

L'interprétation hormonale des frottis gravidiques pathologiques rencontre certaines difficultés qui ont été notamment exprimées au cours du Symposium de 1959, consacré à l'étude de la cytologie hormonale au cours de la grossesse.

La plupart des auteurs sont d'un avis voisin en ce qui concerne l'insuffisance progestéronique : elle entraînerait une prédominance relative des oestrogènes, et ce déséquilibre serait à l'origine de l'augmentation de l'éosinophilie et de la pycnose.

C'est ainsi que PUNDEL (52) explique les poussées transitoires des indices éosinophilique et caryopycnotique, au cours des premiers mois de la grossesse, par "la diminution fonctionnelle du corps jaune qui touche d'abord la sécrétion de progestérone tandis que le placenta n'a pas encore acquis la totalité de sa capacité de production hormonale". GAUDEFROY (14) estime de même que l'élévation des indices qui peut se produire au cours de la grossesse est"due à une baisse de l'activité lutéale", et HOCHSTAEDT (20) l'appuie : "L'élévation de la pycnose et de l'éosinophilie dans la cytologie vaginale de la grossesse reflète une diminution de l'activité lutéale." De même, ERICA WACHTEL (67) écrit : "En cas d'insuffisance en progestérone, l'action des oestrogènes ... se manifestera par une élévation des indi-

ces éosinophilique et caryopycnotique".

Pour STAMM, au contraire (62-63), l'insuffisance progestéronique n'aurait, comme nous l'avons vu, aucune traduction cytologique caractéristique.

Mais, la plupart des auteurs font preuve de la plus grande circonspection pour poser le diagnostic cytologique d'une insuffisance oestrogénique.

C'est ainsi que MONTALVO-RUIZ (36) n'envisage pas le problème, car il affirme qu'il ne peut y avoir d'insuffisance oestrogénique avec oeuf vivant.

GAUDEFROY (14) affirme que le diagnostic cytologique de l'insuffisance oestrogénique avec taux normal de progestérone est très difficile et demande beaucoup d'expérience ; le frottis ressemblerait de très près à un frottis d'aménorrhée hypohormonale ; le plus souvent, il ne peut affirmer l'insuffisance oestrogénique que sur les dosages.

PUNDEL (52) pense que les insuffisances oestrogéniques mineures avec production normale de progestérone ne produisent pas de changements évidents dans le frottis vaginal normal. L'insuffisance oestrogénique importante avec production normale de progestérone est rare, affirme-t-il, et le frottis, dans ces cas, restera normal jusqu'à un certain degré qu'il ne peut chiffrer. Mais, dans quelques cas, il a vu de véritables aspects régressifs du frottis vaginal, avec disparition des placards de cellules naviculaires et apparition de quelques cellules parabasales, images tout à fait semblables à celles des frottis observés après administration isolée de progestérone à des femmes castrées.

Pour STAMM (62), comme pour STAMM, RAWYLER et RIOTTON (63), au contraire, l'élévation de l'indice éosinophilique au cours de la grossesse reflète habituellement une stimulation oestrogénique insuffisante, et ils appuient leur thèse par une série d'arguments:

- d'abord, sur leur étude parallèle des frottis et des dosages que nous avons analysée plus haut ;

- ensuite, sur le fait que l'administration d'oestrogènes, en cas d'indice éosinophilique élevé, accentue d'abord l'éosinophilie, mais entraîne ensuite un retour au chiffre normal ;

- enfin, sur une expérimentation qui leur a permis de reproduire artificiellement un frottis de grossesse chez une malade ménopausée, traitée par le pérandrène et soumise ensuite à des doses croissantes d'oestrogènes ; ce frottis ne réagit plus par une poussée éosinophilique à une augmentation de la dose d'oestrogènes ; l'arrêt de la stimulation oestrogénique provoque une poussée d'éosinophilie précédée de l'apparition de mucus, de leucocytes, et de l'augmentation du nombre des cellules superficielles. Les auteurs obtiennent alors l'aspect typique décrit par eux comme celui du frottis près du terme.

Dans quelle mesure nos observations apportent-elles une contribution au problème des relations qui existent entre les frottis anormaux et les éliminations hormonales pathologiques ?

On peut effectuer la comparaison, soit en considérant les différentes catégories de frottis observés et en comparant chacune d'elles avec les éliminations des stéroïdes urinaires, soit en considérant les différentes catégories d'élimination des stéroïdes urinaires en les comparant avec l'aspect des frottis dans chacune d'elles.

1°)- Si l'on classe les observations d'après l'aspect des frottis et que l'on compare celui-ci à l'élimination des stéroïdes urinaires, observée à la même période, on fait les constatations suivantes :

= Dans les six cas où l'on observa des frottis

anormaux, on a pu constater l'existence d'une insuffisance oestrogénique isolée lors de la menace d'interruption. Cette insuffisance persista ou s'aggrava dans les trois cas où les frottis demeurèrent anormaux et où il y eut interruption (Obs. 30-41-48). Dans les trois cas où les frottis se normalisèrent et où la grossesse se poursuivit jusqu'à terme, il y eut normalisation parallèle des dosages (Obs. 23-44-45).

= Dans les sept cas où les frottis, normaux ou subnormaux au moment de la menace d'interruption, le sont demeurés par la suite et où l'accouchement eut lieu à terme ou près du terme, on a pu observer :

- un cas où les dosages urinaires demeurèrent normaux, de la menace d'expulsion jusqu'à l'accouchement (Obs. 27) ;

- deux cas où l'on observa une insuffisance oestrogénique persistant jusqu'à l'accouchement (Obs. 21 et 36) ;

- deux cas où l'on observa une insuffisance oestrogénique isolée au moment de la menace d'interruption, mais qui se normalisa plus ou moins rapidement par la suite (Obs. 34 et 47) ;

- deux cas où il y eut une insuffisance oestrogénique isolée lors de la menace, sans que l'on ait pu suivre l'évolution des dosages.

= Parmi les huit cas où les frottis étaient normaux ou subnormaux et le demeurèrent tout au long de l'évolution, et où cependant l'évolution clinique se fit vers l'accouchement prématuré, il y avait :

- trois insuffisances oestrogéniques associées à une insuffisance de l'élimination du prégnandiol urinaire, insuffisances globales qui ont persisté ou se sont aggravées jusqu'à l'accouchement prématuré (Obs. 14-20-39) ;

- un cas où une insuffisance oestrogénique, constatée lors du premier dosage, fut transitoire (Obs. 46) ;

- un cas où les éliminations urinaires hormonales furent normales (Obs. 18) ;

- trois cas où l'on put observer une insuffisance oestrogénique secondaire, c'est-à-dire où l'état hormonal, normal au moment de la menace, s'est progressivement et plus ou moins rapidement aggravé par la suite (Obs. 17-19-22).

2°)- Inversement, si l'on classe, au contraire, les observations d'après l'état des éliminations urinaires des stéroïdes et que l'on considère l'aspect des frottis en fonction de chaque catégorie, on souligne de même la fréquence des discordances.

= Dans deux observations, nous avons constaté des éliminations hormonales normales : dans les deux cas (Obs. 18 et 27), les frottis normaux au départ le demeurèrent par la suite jusqu'à l'accouchement à terme (Obs. 27) ou prématuré (Obs. 18).

= Dans trois cas, nous avons observé une insuffisance hormonale globale, c'est-à-dire portant à la fois sur les oestrogènes et les métabolites de la progestérone, qui persista ou s'aggrava au cours de l'évolution : les frottis furent et demeurèrent normaux jusqu'à l'accouchement prématuré (Obs. 14-20-39).

= Seize fois, nous avons observé une insuffisance oestrogénique isolée :

- cinq fois, il s'est agi d'une insuffisance oestrogénique persistant au cours de l'évolution ou même s'aggravant : trois fois, les frottis furent et demeurèrent anormaux (accouchement prématuré les trois fois (Obs. 30-41-48)) ; deux fois, les frottis furent et demeurèrent normaux (deux accouchements à terme - Obs. 21 et 36) ;

- six fois, il s'est agi d'une insuffisance oestrogénique qui s'est normalisée par la suite : trois fois, les frottis, anormaux au départ, se normalisèrent par la suite (accouchement à terme (Obs. 23-44-45)) ; trois fois, les frottis furent et demeu-

rèrent normaux (deux accouchements à termes (Obs. 34 et 47) et un accouchement prématuré (Obs. 46)) ;

- trois fois, il s'est agi d'une insuffisance oestrogénique secondaire : les trois fois, les frottis furent et demeurèrent normaux (accouchements prématurés : Obs. 17-19-22) ;

- deux fois enfin, l'insuffisance oestrogénique ne put être suivie ultérieurement par des dosages : les frottis furent normaux et les grossesses allèrent jusqu'à terme.

EN DEFINITIVE :

Il apparaît donc qu'il y a souvent une discordance entre les résultats fournis par les frottis vaginaux et par les dosages, et que de nombreuses insuffisances oestrogéniques échappent à la détection par la cytologie vaginale.

La comparaison de ces résultats avec ceux des publications antérieures est fort limitée, puisque de telles recherches ne semblent avoir été effectuées que par MERGER, LEVY, BEJAT et MELCHIOR, DE WATTEVILLE, BORTH et STAMM et par GUEGUEN.

Les travaux de MERGER et coll. sont seulement relatifs à l'avortement hormonal. Ils ne peuvent, à ce titre, être comparés avec les nôtres. Mais on doit cependant remarquer, à ce sujet, que MERGER détecte seulement par les frottis une anomalie hormonale sans en préciser la nature, et conseille un traitement standard en attendant que d'autres investigations - probablement les dosages - permettent de préciser des indications plus électives.

Les travaux de STAMM, poursuivis avec la collaboration de DE WATTEVILLE et BORTH, portent sur 31 femmes dont le tiers environ ont été suivies pour des menaces d'accouchement prématuré. Les insuffisances d'élimination du prégnandiol sont rares. L'insuffisance oestrogénique est plus fréquente, mais relati-

vement modérée ; l'élimination de l'oestriol, au début et après la menace, dans les cas où l'évolution a été favorable, n'a pas varié sensiblement. La fréquence des frottis atypiques est, par contre, plus élevée et l'aspect des frottis s'est généralement modifiée en fonction de l'évolution de la grossesse. Le frottis vaginal fournit donc, selon STAMM, des renseignements plus intéressants que l'étude des éliminations urinaires.

Cette conception est en désaccord avec nos constatations. Mais on doit remarquer que le nombre des dosages pratiqués par STAMM a été fort limité. En outre, on peut s'étonner que les menaces aient été traitées par administration d'oestrogènes, alors que cet auteur considère que la situation hormonale n'était pas sensiblement modifiée dans la plupart des cas.

Les travaux de GUEGUEN établissent surtout une comparaison entre l'aspect des frottis et l'état hormonal dans la première partie de la gestation. Il résume son opinion dans les conclusions suivantes :

"Ainsi, tout se voit, concordances et discordances, et il est impossible au cours de la grossesse de trouver dans le frottis vaginal un reflet de la nature ou de l'importance des troubles hormonaux. Nous pensons que si un frottis vaginal anormal peut faire craindre une menace d'interruption de la grossesse, le frottis normal ne permet pas de conclure que cette menace n'existe pas. Nous ne trouvons aucune corrélation entre les divers aspects des frottis et les diverses anomalies rencontrées dans l'élimination urinaire des stéroïdes".

Les constatations de cet auteur sont donc en accord avec les nôtres.

C O N C L U S I O N S

1)- Chez 21 femmes, suivies pour des menaces d'accouchement prématuré sans cause apparente, on a réalisé comparativement des frottis vaginaux en série et des dosages des métabolites urinaires des stéroïdes sexuels (oestradiol, oestrone, oestriol et prégnandiol).

2)- Il nous est apparu que la pratique des frottis vaginaux représentait un moyen infidèle de prévoir l'évolution de la grossesse dans les trois derniers mois. Dans les cas où les frottis étaient anormaux, les femmes ont bien accouché prématurément. Mais, dans les cas où les frottis étaient normaux, on a observé néanmoins nombre d'expulsions avant terme.

3)- L'aspect des frottis, de même, a été souvent en discordance avec les taux d'élimination des métabolites des stéroïdes sexuels conjointement établis. Dans les cas où les frottis étaient anormaux, il y a eu pratiquement presque toujours insuffisance d'élimination des oestrogènes. Mais, dans les cas où les frottis étaient normaux, on a observé nombre d'insuffisances oestrogéniques qui ont ainsi échappé à la détection par la cytologie vaginale.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen
de la Faculté de Médecine,

L. BINET

Le Président
de la thèse,

M. LACOMME

B I B L I O G R A P H I E

(1)- ALLEN (E.) - The oestrus cycle in the mouse.- Am. J. Anat., 1922, 30, 297.

(2)- ALLEN (E.) - The menstrual cycle of the monkey, Macacus rhesus : observations on normal animals ; the effect of removal of the ovaries and the effects of injection of ovarian and placental extracts into the spayed animals. Contribution to embryology.- Carnegie Inst., 1927, vol. 19, I.

(3)- BAULD (W.S.) - Biochem. J., 1956, 63, 488.

(4)- BENNET (M.S.), RUSSEL (P.B. Junior), RAMSEY (L. C.) - Hormonal relationship and vaginal smears in pregnancy.- South. Surgeon, 1941, 10, 540.

(5)- BENSON (R.C.) and TRAUT (H.F.) - Vaginal smear as diagnostic and prognostic aid in abortion. J.Clin. Endocrin., 1950, 10, 675.

(6)- BOURG (R.) - Symposium on prenatal care, page 457. Groningen, Hollande.- Noordhoff Ltd, édit., 1960.

(7)- COHEN (M.R.) and RUBENSTEIN (B.B.) - The vaginal

smear in pregnancy.- Proc. Inst. Med. Chicago, 1943, 14, 369.

(8)- CORNER (G.W.) - Ovulation and menstruation in Macacus rhesus. Contribution to embryology. Carnegie Inst., Washington, 1923, 332, 73.

(9)- DAVIS (M.E.) and PEARL (S.A.) - Biology of the human vagina in pregnancy.- Am. J. Obst. & Gynec., 1938, 35, 77.

(10)- FERIN (J.) - Etude du frottis vaginal chez la femme. II- Le cycle vaginal. III- Les effets des substances oestrogènes et progestogènes sur le frottis vaginal de la femme en carence oestrogène. Ann. d'Endocr., 1947, 8, 69.

(11)- GAUDEFROY (M.) - Essai de pronostic et de traitement des menaces d'avortement d'après les frottis vaginaux.- J. Soc. Méd. de Lille, 1950, 68, 202.

(12)- GAUDEFROY (M.) - La biocytologie vaginale, baromètre de la grossesse.- Laboratoire français de Chimiothérapie, éd., Paris, 1955.

(13)- GAUDEFROY (M.) - Vaginal cytology as prognostic method in pregnancy disorders.- Acta Cytologica, 1959, Vol. III, Nº 2, 228.

(14)- GAUDEFROY (M.) - in Acta cytologica, 1959, Vol. III, 215 et 237.

(15)- GEIST (S.H.) and SALMON (U.J.) - Evaluation of human vaginal smear in relationship to the

histology of the human vagina.- Am. J. Obst. & Gyn., 1939, 38, 392.

(16)- GUEGUEN (J.) - In Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 1961, 13, N° 2, 165.

(17)- HALL (G.J.) - Vaginal cornification phases during pregnancy ; their prognostic significance.- J. Clin. Endocrin., 1945, 5, 34.

(18)- HARTMANN (C.G.) - Gestation in a monkey (Macacus rhesus) and associated phenomena.- Am. J. Obst. & Gyn., 1928, 15, 534.

(19)- HEAPE (W.) - The menstruation of semnopithecus. Phils. Transact. Roy. Soc., 1894, 185, 411.

(20)- HOCHSTAEDT (B.) - In Acta cytologica, 1959, Vol. III, N° 2, 217.

(21)- LEHMANN (F.) - Zur Frage der diagnostischen Verwertbarkeit des Scheidenabstriches. Ein beitrag zum Mikrobismus der Scheide.- Zbl. f. Gynäk., 1921, 45, 647.

(22)- LEMBERG-SIEGFRIED (S.) et STAMM (O.) - Cytologie vaginale à la fin de la grossesse. Nouvelle méthode de diagnostic de la grossesse à terme.- Exposition du Congrès international de Gynécologie et d'Obstétrique de Genève, 1954, N° 62.

(23)- LEMBERG-SIEGFRIED (S.) und STAMM (O.) - In Geburtsh. und Frauenh., 1955, 15, 10, 885.

(24)- LEMBERG-SIEGFRIED (S.), STAMM (O.) et WATTEVILLE (H. de) - Le frottis vaginal aux différents stades de la grossesse normale et pathologique.- La Presse Médicale, 1955,63, 1558.

(25)- LIFTCHUS (C.) - Vaginal cytology in the end of pregnancy.- Acta cytologica, vol. III, N° 2, 247.

(26)- LIFTCHUS (C.) et GANDAR (R.) - Le frottis vaginal à la fin de la grossesse.- Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 1957, 9, 446.

(27)- LIFTCHUS (C.), PUNDEL (J.P.) et GANDAR (R.)- Le frottis vaginal à la fin de la grossesse. Note préliminaire. Déductions pratiques.- Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 1957, 9, 644.

(28)- LIFTCHUS (C.), PUNDEL (J.P.) et GANDAR (R.) - Le frottis vaginal à la fin de la grossesse.- Gynéc. et Obst., 1958, N° 4, 380.

(29)- LICHTWITZ (A.) et FITOUSSI (M.) - Les frottis vaginaux et les autres méthodes d'exploration ovarienne.- Sem. des Hôpitaux, 1947, 23, 687.

(30)- LICHTWITZ (A.) et FITOUSSI (M.) - Les frottis vaginaux dans les dysfonctions ovariennes.- Sem. des Hôpitaux, 1947, 23, 695.

(31)- LICHTWITZ (A.) et FITOUSSI (M.) - Le film de l'oestrogénie cellulaire dans l'aménorrhée, les règles irrégulières, les hémorragies utérines.- Sem. des Hôpitaux, 1947, 23,701.

(32)- LONG (J.A.) and EVANS (H.) - The oestrus cycle in the rat and its associated phenomena.- Mem. of the Univ. of Columbia, 1922, 6, I.

(33)- MASCIA (F.) - L'esame citologico del secreto vaginale umano nello stato puerperale e sua importanza medico-legale.- Atti R. Acc. Fisioc., 1938, 5, 359.

(34)- MERGER (R.), LEVY (J.), BEJAT (G.) et MELCHIOR (J.) - Jugement sur la valeur de la cytologie vaginale dans la surveillance de la maladie abortive.- Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 1961, 13, 2, 136.

(35)- MONTALVO-RUIZ (L.) - In Acta cytologica, 1959, vol. III, Nº 2, 230.

(36)- MONTALVO-RUIZ (L.) - In Acta cytologica, 1959, vol. III, Nº 2, 238.

(37)- MURRAY (E.G.) - Studien über Veränderungen des Zellinhaltes der Vagina.- Arch. f. Gynäk., 1938, 165, 635.

(38)- MURRAY (E.G.) und HERRNBERGER (K.) - Ueber den funktionellen Zustand der Scheidenschleimhaut nach operativen Eingriffen am Genitale.- Arch. f. Gynäk., 1938, 167, 167.

(39)- NIZZA (M.) - In Ginecologia, 1936, 2, 959.

(40)- PAPANICOLAOU (G.N.) - Diagnosis of early pregnancy by the vaginal smear method.- Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 1925, 22, 436.

(41)- PAPANICOLAOU (G.N.) - The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears.- Am. J. Anat., 1933, 52, 519.

(42)- PAPANICOLAOU (G.N.) - The existence of a post-menopausal rythm in women as indicated by the study of vaginal smears.- Anat. Rec., 1933, 55, 71.

(43)- PAPANICOLAOU (G.N.) and SHORR (E.) - Action of ovarian follicle hormone in ovarian insufficiency in women as indicated by vaginal smears.- Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 1935, 32, 585.

(44)- PAPANICOLAOU (G.N.) and SHORR (E.) - The action of ovarian follicular hormone in the menopause as indicated by vaginal smears.- Am. J. Obst. & Gyn., 1936, 31, 806.

(45)- PAPANICOLAOU (G.N.) and TRAUT (H.F.) - Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear.- The Commonwealth Fund, New-York, 1943.

(46)- PIAUX (G.), ROBEY (M.) et SIMONNET (H.) - Gyn. Obst., 1953, 52, 441.

(47)- POUCHET (F.A.) - Théorie positive de l'ovulation spontanée et de la fécondation des mammifères et de l'espèce humaine basée sur l'observation de toute la série animale.- A Paris, chez J.B. Baillière, 1847.

(48)- PUNDEL (J.P.) - Du rapport entre l'indice acidophilique et caryopycnotique des frottis vaginaux en fonction de l'activité oestrogé-

nique.- Acta Clin. Belg., 1950, 5, 566.

(49)- PUNDEL (J.P.) - Les frottis vaginaux et cervicaux. Bases biologiques et cliniques.- Paris, Masson, 1950.

(50)- PUNDEL (J.P.) - Acquisitions récentes en cytologie vaginale hormonale.- Masson, édit., 1957.

(51)- PUNDEL (J.P.) - In Acta cytologica, 1959, Vol. III, N° 2, 231.

(52)- PUNDEL (J.P.) - In Acta cytologica, 1959, Vol. III, N° 2, 211 et 238.

(53)- PUNDEL (J.P.) et VAN MEENSEL (F.) - Gestation et cytologie vaginale ; bases biologiques et cliniques. Paris, Masson, édit., 1951.

(54)- RAMIREZ (E.) - Nota preliminar sobre la citologia del flujo menstrual.- Rev. Mex. de Biol., 1922, 2, 199.

(55)- RAMIREZ (E.) - El ritmo sexual vaginal en la mujer.- Rev. Mex. de Biol., 1928, 8, 1.

(56)- ROBEY (M.), CHOME (E.) et PIAUX (G.) - Oestrogènes et accouchement prématuré.- Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., 1961, 13, N° 1 bis, 125.

(57)- RODRIGUEZ-VELASCO (A.) - El frotis vaginal en el embarazo y en el puerperio.- Bol. Soc. Chilena de Obst. y Gyn., 1943, 8, 178.

(58)- SALMON (U.J.) and FRANK (R.T.) - Hormonal factors affecting vaginal smears in castrates and after the menopause.- Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 1936, 33, 612.

(59)- SALMON (U.J.), GEIST (S.H.) and WALTER (R.I.)- The treatment of dysmenorrhea with testosterone propionate. The biological effects of testosterone propionate in the sexually mature woman.- Am. J. Obst. & Gyn., 1939, 38, 264.

(60)- SHORR (E.) - Effects of concomitant administration of oestrogens and progesterone on vaginal smears in man.- Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 1940, 43, 501.

(61)- SOMMERVILLE (I.F.), GOUGH (N.) et MARRIAN (G. F.) - J. Endocrin., 1948, 5, 247.

(62)- STAMM (O.) - Avortements tardifs et accouchements prématurés.- 1958, Masson, édit., Paris.

(63)- STAMM (O.), RAWYLER (V.) et RIOTTON (G.) - Hormonal basis of the cytological changes during pathological pregnancies.- Acta cytologica, 1959, vol. III, N° 2, 201.

(64)- STOCKARD (C.R.) and PAPANICOLAOU (G.N.) - The existence of a typical oestrous cycle in the guinea-pig with a study of its histological and physiological changes.- Am. J. Anat., 1917, 22, 225.

(65)- TINKLEPAUGH (O.L.) and VAN CAMPENHOUT (E.) - The vaginal content of the mature and imma-

ture chimpanzee.- Anat. Record., 1931, 48, 309.

(66)- VAN HERWERDEN (M.) - Beitrag zur Kenntnis des menstruellen Cyklus.- Mschr. f. Geb. u. Gynäk., 1906, 24, 730.

(67)- WACHTEL (E.) - In Acta cytologica, 1959, Vol. III, N° 2, 237.

(68)- ZAHARESCU-KARAMAN (N.) et NASTASE (A.) - La crise génitale des nouveau-nés provoquée par l'hormone sexuelle ovarienne.- C.R. Soc. Biol., 1931, 107, 396.

TABLE DES MATIÈRES

	Page
INTRODUCTION	21
Chapitre I - RAPPEL HISTORIQUE	23
Chapitre II - RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR LES FROTTIS VAGINAUX DANS LES MENACES D'INTERRUPTION DE LA GROSSESSE	27
Chapitre III - RECHERCHES PERSONNELLES	43
CONCLUSIONS	69
BIBLIOGRAPHIE	71